

Önemulgeáló hatóanyag-felszabadító rendszerek, mikroemulziók és nanoemulziók formulálási lehetőségei

JAKAB GÉZA, FÜLÖP VIKTOR, SÁNTA KONRÁD, SZERŐCZEI DEBÓRA, BALOGH EMESE, ANTAL ISTVÁN*

Semmelweis Egyetem Gyógyszerészeti Intézet, 1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 7.

*Email: antal.istvan@pharma.semmelweis-univ.hu

Summary

JAKAB G., FÜLÖP V., SÁNTA K., SZERŐCZEI D., BALOGH E., ANTAL I.: **Formulation possibilities of self-emulsifying drug delivery systems, microemulsions and nanoemulsions**

Objective

The aim of this review is to introduce the self-emulsifying drug delivery systems which can be used to improve the bioavailability of poorly water soluble drug substances.

Methods

The review summarizes the most prominent results of the lipid based medicinal preparations, such as microemulsions and nanoemulsions developed in the last two decades.

Results

The analysis of the references details the lipid based formulation classification systems, the most common excipients, the quality attributes depending on the ingredients, as well as the differences in the characteristics of micro- and nanoemulsions.

Conclusions

The summary demonstrates the formulation possibilities of self-emulsifying drug delivery systems, which may increase the applicability and are promising to improve the therapeutic effectiveness.

Keywords:

poorly water soluble drugs, lipid based formulations, self-emulsification, colloidal drug carriers

Összefoglalás

Célkitűzés

Az áttekintés célja a vízben rosszul oldódó hatóanyagok per os biológiai hasznosíthatóságának növelése érdekében alkalmazható önemulgeáló gyógyszerhordozó rendszerek áttekintése.

Módszerek

A közlemény feldolgozza az elmúlt két évtizedben előtérbe került a lipid alapú gyógyszerkészítmények kutatásának legfontosabb eredményeit, különös tekintettel a mikro- és nanoemulziókra.

Eredmények

A szakirodalmi források elemzése bemutatja a lipid alapú készítmények osztályozási rendszerét, a leggyakrabban alkalmazott segédanyagokat, az összetevőktől függő minőségi tulajdonságokat, a mikro- és nanoemulziók közötti jellemző eltéréseket.

Következtetések

Az áttekintés rávilágít a lipid alapú készítmények, illetve az önemulgeáló hatóanyag-felszabadító rendszerek alkalmazhatóságot megkönnyítő formulálási lehetőségeire, amelyek a terápiás hatékonyság növelése érdekében ígértesek.

Kulcsszavak:

rossz vízoldhatóságú hatóanyagok, lipid alapú készítmények, önemulgeálódás, kolloid hatóanyag-hordozó rendszer

Bevezetés

Napjainkban a gyógyszerfejlesztés egyik legnagyobb kihívása az alacsony orális biohasznosíthatóságú hatóanyagokat tartalmazó készítmények formulálása [1, 2]. Az új hatóanyag-jelölt molekulák mintegy 30-40%-a Biofarmáciai Osztályozási Rendszer (BCS) II. osztályába tartozik, azaz alacsony vízoldhatóságot és jó membrán permeabilitást mutat, miközben szignifikáns és ígértes farmakológiai hatásokkal rendelkezik molekuláris támadáspontján.

Az alacsony orális biohasznosíthatóság javítása céljából számos gyógyszer technológiai megoldást

alkalmaznak [3-5], pl. komplexképzést ciklodextrinnek [6], szilárd diszperziókat [7], szilárd lipid nanorészecskéket [8], nanokristályokat [9]. A lipid alapú formulációk közül biofarmáciai és gyógyszer technológiai előnyei következtében nagy jelentőséggel bírnak az önemulgeálódó gyógyszerhordozó rendszerek [10].

Önemulgeálódó gyógyszerhordozó rendszerek

Az önemulgeálódó gyógyszerhordozó rendszerek izotróp keverékek (prekoncentrátumok), melyek a hatóanyag mellett természetes vagy szintetikus olajokból, hidofil vagy lipofil emulgensekből, és



esetenként hidrophil koszolvensekből (koemulgen-sekből) állnak. A rendszer a gyomor enyhe keverő funkciójának következtében a gyomornedvben felhígult keverék nagy diszperzitásfokú o/v típusú emulziót képez (1. ábra). A keletkezett cseppek méretétől és termodinamikai stabilitásától, valamint a kiindulási prekoncentrátum összetételétől függően megkülönböztetünk önemulgeálódó (SEDDS), önmikroemulgeálódó (SMEDDS) és ön-nanoemulgeálódó (SNEDDS) gyógyszerhordozó rendszereket [11]. Felépítésükből adódóan a lipid alapú formulációkhoz soroljuk őket. A felhasználásra szánt adagolási formában kialakított fizikai állapot szerint megkülönböztethetünk folyékony („Liquid”, L-SEDDS), pasztaszerű félszilárd („SemiSolid”, SS-SEDDS) és szilárd („Solid”, S-SEDDS) hordozórendszereket.

A lipid alapú készítmények egyik legfőbb biofarmáciai előnye, hogy a vízben rosszul oldódó, lipofil hatóanyag – olajfázisban – oldott állapotban található a gasztrointesztinális traktusban (GIT) történő áthaladása során. Az abszorpció javulása várható egy olyan kolloid diszperz rendszertől, amely a hatóanyagot oldott állapotban tartalmazza, mivel így a kioldódás – mint sebesség-meghatározó lépés – elkerülhető.

Lipid formulációs osztályozási rendszere

A 2000-ben bevezetett osztályozási rendszer lipid alapú formulációk számára *Pouton* nevéhez fűződik [12]. Az elgondolás alapvető szempontjaként szolgált, hogy a lipid készítményeket az összetétel az olaj, emulgens, segédemulgens arányok szerint

I. táblázat

Lipid alapú hordozórendszerek osztályozási rendszere

	I. típus	II. típus	III/A. típus	III/B típus	IV. típus
Rendszer jellege	olajfázis	önemulgeálódó olajfázis vízzoldható segédanyag nélkül	önemulgeálódó olajfázis vízzoldható segédanyaggal	önemulgeálódó olajfázis vízzoldható segédanyaggal, alacsony olajtartalommal	olajfázis nélkül, micellaképző felületaktív és koszolvens segédanyagokkal
Emésztési folyamat	követelmény	nem feltétel	nem feltétel	nem feltétel	nem feltétel
Diszperzió mérettartománya	durva	kolloid (<250 nm)	kolloid (<250 nm)	kolloid (<100 nm)	kolloid (<50 nm)
Oldószerhatás vízben híguláskor	korlátozott jelentőségű	nem változik	csökkenhet	valószínűen csökken	csökken, fázisátalakulás
Összetétel					
Olaj (m/m%)	100	40–80	40–80	<20	–
Hidrofób (HLB<12) felületaktív anyag (m/m%)	–	20–60	–	–	0–20
Hidrophil (HLB>12) felületaktív anyag (m/m%)	–	–	20–40	20–50	30–80
Hidrophil koszolvens (m/m%)	–	–	0–40	20–50	0–50

csoportosítsák (**I. táblázat**), és az egyes típusokhoz rendeljék hozzá a jellemző tulajdonságokat, így pl. a várható hatását a gasztrointesztinális traktusban történő történő hígulásnak. Az I-es típusú összetételek csak olajat tartalmaznak, nem diszpergálódnak a GIT-ben, és a kívánt hatás eléréséhez esszenciális az olaj enzimek által történő bontása. A II-es típus tagjai olajat és vízzel nem elegyedő, HLB<12 emulgenst tartalmaznak [13], ezek önmulgeálódás révén már o/v típusú emulziót képeznek a gyomor-bél rendszerben. Az osztályozási rendszer III. típusához soroljuk az önmikroemulgeálódó rendszereket, melyek vízoldékony emulgenseket és/vagy koemulgenseket tartalmaznak, és képeznek finom diszperziókat a fiziológiás kioldó közegben. A III/A típusba tartozó keverékek kisebb, míg a III/B típushoz sorolt formulációk jelentős arányú hidrophil emulgenst és koemulgeátort tartalmaznak, azonban hígulás hatására a rendszer szolubilizáló képessége csökkenhet, és a hatóanyag csapadék formájában kiválhat. A lipid alapú formulációk döntő része a III. típus képviselői, közülük egyik példa az immunszuppresszáns ciklosporint tartalmazó Neoral® és a HIV-terápiában alkalmazott ritonavir/lopinavir kombinációs készítmény, a Kaletra® [30]. A gyógyszerfejlesztés egyik új irányvonala olajmentes formulációk előállítása, *Pouton* ezeket az összetételeket a IV. típusba sorolja. Egy az Egyesült Államokban végzett kutatás szerint a hidrophil emulgens és segédemulgens együttes alkalmazása szignifikánsan nagyobb szolubilizáló képességgel bír a kizárólag koemulgeátort tartalmazó prekoncentrátumokhoz képest [11]. A lipidmentes összetételek hátránya közé tartozik a szolubilizáló ké-

pesség jelentős mértékű csökkenése in vivo. A IV. típus szerinti formulációk abban az esetben nyernek alkalmazást, ha a hatóanyag hidrofób, de nem lipofil karakterű. Nem szabad azonban megfedkezünk krónikus alkalmazás során a magas emulgens és segédemulgens arány következtében fellépő toxicitásról. Erre nagyon jó példa a IV. típus szerint készült lágy zselatin kapszula gyógyszerforma a HIV-proteáz gátló amprenavirból, az adott klinikai indikációban az előnyök egyértelműen túlsúlyban vannak a kockázatokkal szemben [14].

Mikroemulziók és nanoemulziók

Biofarmáciai és gyógyszerterápiás előnyeik következtében a két leggyakrabban előállított kolloidális diszperz rendszerek a mikroemulziók és nanoemulziók (**II. táblázat**). Számos hasonlóság van a két kolloid struktúra között, ám néhány fontos különbség egyértelmű határt szab köztük [15]. A szakirodalom szerint amennyiben a diszpergált cseppek átmérője 200-300 nm alatt van, akkor mikroemulzióról vagy nanoemulzióról beszélünk [16].

Önmagában a cseppméret alapján a két rendszer között nem tudunk különbséget tenni, azonban a fizikai-kémiai, kolloidikai tulajdonságaik alapján egyértelműen megállapítható, hogy mikro vagy nanoemulzió. Ezeknél a rendszereknél a terminológia, illetve méret szerinti megkülönböztetés önmagában félrevezető. A mert a „nano” 10^{-9} , míg a „mikro” 10^{-6} dimenziót jelent, így azt a következtetést vonhatnánk le, hogy a nanoemulziók cseppmérete számottevően kisebb a mikroemulziók csepp-

II. táblázat

Önemulgeáló rendszerek fontosabb jellemzői

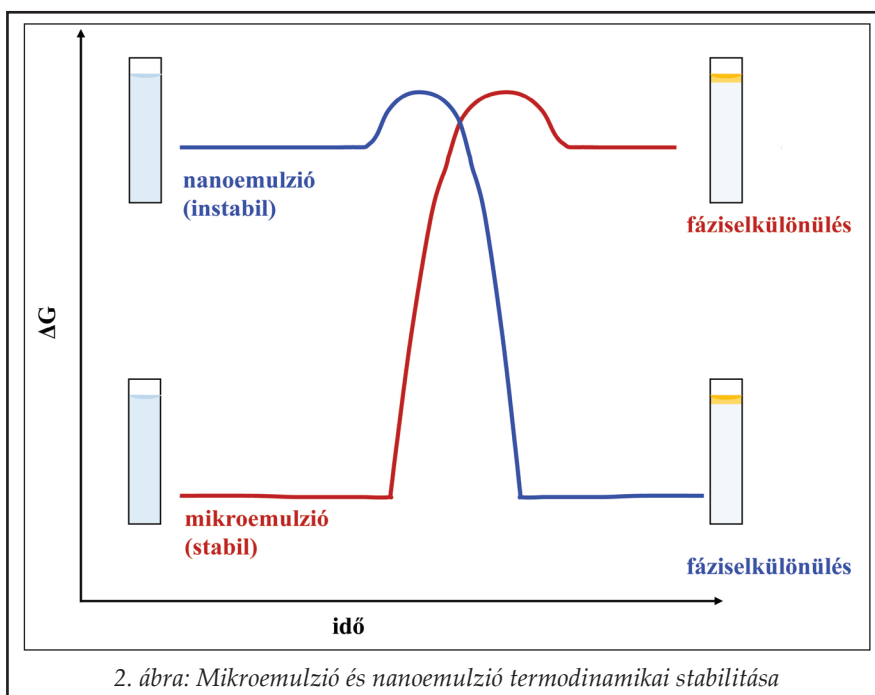
Tulajdonság	Mikroemulzió	Nanoemulzió
Termodinamikai stabilitás	stabil	instabil
Kinetikai stabilitás	instabil, de kompenzált	sztérikus és elektrosztatikus gátból következő metastabil állapot
Morfológia	változatos (pl. szférikus, lamelláris, cylinder)	kizárólag szférikus
Összetétel, lehetséges stabilizátorok	nagyobb emulgens/olaj arány, kis molekulású emulgensek.	kisebb emulgens/olaj arány, fehérjék, polimerek, kis molekulású emulgensek
Optikai tulajdonságok	200 nm alatt a kolloid diszperzió elkezd feltisztulni, 60 nm alatt transzparenssé válik.	
Részecskeméret-eloszlás	szűk tartomány, egy csúcs, alacsonyabb polidiszperzitás.	széles tartomány, több csúcs, magasabb polidiszperzitás.

méretéhez képest. A gyakorlatban azonban általában fordítva, a mikroemulziók mutatnak kisebb cseppméretet [17].

A legmeghatározóbb különbség a mikroemulziók és a nanoemulziók között a *termodinamikai stabilitás* kérdésköre (2. ábra). A mikroemulziók termodinamikailag stabil kolloid diszperziók, míg a nanoemulziók termodinamikailag nem stabil rendszerek. Mikroemulziók esetén a kolloid diszperzió (cseppek vízben eloszlva) szabadentalpiája ($\Delta G_{\text{koll.diszp.}}$) alacsonyabb, mint a különálló fázisok (olaj és víz) szabadentalpiája ($G_{\text{ov.}}$), ezért a mikroemulziók képződése termodinamikailag kedvezményezett

folyamat ($\Delta G_{\text{koll.diszp.}} < \Delta G_{\text{ov.}}$). Nanoemulziók esetén a helyzet fordított: a kolloid diszperzió szabadentalpiája magasabb, mint a különálló fázisok szabadentalpiája, ezért a nanoemulziók termodinamikailag instabil rendszerek ($\Delta G_{\text{koll.diszp.}} > \Delta G_{\text{ov.}}$) [17].

A nanoemulziók termodinamikai instabilitásuk ellenére képesek akár hónapokon vagy akár éveken át megtartani cseppállandóságukat, ellenállnak az aggregatív erőknek [20]. A metastabil állapotban levő kolloidális diszperz rendszer termodinamikailag instabil, ám kinetikailag stabilizált állapotban lehet jelen [20]. Bár a termodinamikailag instabil rendszer az energiaminimum elvének megfelelően az alacsonyabb szabadentalpiát biztosító, szeparált fázisokba törekszik visszaalakulni, ám ezt a folyamatot különböző energiagátak (szterikus és elektrosztatikus) kialakításával lassíthatjuk, azaz kinetikailag stabilizáljuk a rendszert [16]. Minél nagyobb az energiagát, annál tovább marad metastabil állapotban a nanoemulzió, annál kevésbé képesek az egyes cseppek megközelíteni egymást és aggregálódni. Mind az amfipatikus, mind a részlegesen nedvesedő szilárd részecskék felhalmozódása a határfelületen kedvezményezett. Az emulzió időbeli stabilitását elősegíti egy erős és rugalmas határfelületi film kialakulása, valamint elektromos töltéssel rendelkező emulgeátorok alkalmazása esetén az elektromos kettősréteg taszítása [18]. A mikroemulziók kinetikailag instabilak, ám a méretükből kifolyólag az aggregációs hajlam energetikai gátaknak köszönhetően kompenzált [23].



Az összetételt vizsgálva mindkét típus a lipid osztályozási rendszer III. típusába tartozik, azaz olaj, emulgens és koemulgeátor is szükséges a mikro/nanoemulzió előállításához. A különbség az emulgens/olaj arányban és a felhasznált emulgensek minőségében van. Mikroemulzió esetén nagyobb mennyiségű felületaktív anyag szükséges, és kizárólag kis molekulásúlyú emulgensek alkalmasak a termodinamikailag stabil rendszer létrehozásához [18]. Ezzel szemben nanoemulziók képzéséhez kisebb emulgens/olaj arány is megfelelő, valamint a kis molekulásúlyú emulgenseken kívül különböző fehérjék és polimerek is alkalmasak [19]. Cseppméretben nincs különbség a mikroemulzió és nanoemulzió között: amennyiben a lipid alapú kolloidális diszperz rendszer cseppmérete 200 nm alatti, akkor definíció szerint mikro/nanoemulzióról beszélhetünk [16]. Optikai tulajdonságok a cseppméret tükrében értelmezhetők: a rendszer 200 nm-nél kezd kitisztulni, 60 nm alatt transzparenssé válik [21]. Nanoemulziók esetén a cseppek gömb alakúak. Ebben a mérettartományban a cseppek határfelületi feszültsége (γ : N/m) relatíve nagy, míg a sugara (r : m) kicsi, ezért több atmoszféra nagyságú Laplace-nyomás (Δp) detektálható. A diszpergált csepp a legkisebb határfelületet igyekszik kialakítani: gömb alakot vesz fel [16]. Mikroemulziók morfológiai elemzése cizelláltabb képet tár elénk. A kolloid mérettartomány alsó felének termodinamikailag stabil képviselője gömb, pálca, cylinder vagy lamelláris struktúrákat is felvehet. [22].

A fentiek alapján látható, hogy a mikro-, és nanoemulziók precíz elkülönítése komoly kihívást jelent a kutató számára. A két kolloid diszperzió termodinamikai stabilitásában eltérés mutat, ezért mikroemulziók esetén a hosszú távú eltarthatóság, a gyenge aggregációs hajlam döntő lehet, de nem szabad megfeledkeznünk a nanoemulziók esetleges metastabil állapotáról. Támpont lehet a részecskeméret-eloszlás, polidiszperzitás, Zeta-potenciál szignifikáns változása az idő függvényében, a cseppmorfológia módosulása [17]. Láthatuk, hogy a nanoemulziókra kizárólag a gömb alak jellemző, míg mikroemulziók esetén többféle struktúra lehetséges. Megfelelő képalkotó eljárások (atomerő mikroszkópia, pásztázó elektron-mikroszkópia, röntgen) segítségével jellemezni tudjuk az előállított emulziót [15]. Elengedhetetlen a cseppméreteloszlás vizsgálata is, a mikroemulziók szűk mérettartományt, nanoemulziók szélesebb, esetenként több csúccsal jellemezhető cseppméreteloszlást mutatnak [22].

Önemulgeálódó rendszerek segédanyagai

Az önemulgeálódó gyógyszerhordozó rendszerek olajokból, emulgensekből és koemulgeátorokból épülnek fel. Az önemulgeálódás folyamatát döntő módon befolyásolják az alkalmazott segédanyagok (**III. táblázat**). Az olaj és emulgens kémiai szerkezete, koncentrációja, az olaj/emulgens arány,

az alkalmazott segédemulgens minősége és mennyisége, az emulgens/segédemulgens arány, illetve az egyes segédanyagok bemérési sorrendje mind hatással vannak a kolloid diszperzió minőségére [24]. A sikeres formuláláshoz számos paramétert kell figyelembe venni, önemulgeált cseppek készítésére csak meghatározott segédanyag-kombinációk esetén van lehetőség. A komponensek kiválasztásának főbb szempontjai a következők [25]:

- a hatóanyag oldhatósága a lehető legjobb legyen az adott segédanyagban,
- az önemulgeálás sebessége a legnagyobb, a keletkezett cseppek mérete a legkisebb legyen a sikeres abszorpció érdekében,
- a gyomor-bél traktusban tapasztalható pH és ionkoncentráció hatására ne változzon meg a cseppméret és a stabilitás,
- minimalizálja a hatóanyag bomlását és metabolizációját a fiziológiás környezetben,
- a segédanyagok toxicitása, tisztasága, stabilitása és kedvező ára is lényeges kritériumok.

Olajok

Az olajok a SEDDS legfontosabb alkotórészei. Oldott állapotban tartják a hatóanyagot, elősegítik az önemulgeálódás folyamatát, facilitálják a hatóanyag intesztinális abszorpcióját [26]. Az olajokat többféle szempont szerint csoportosíthatjuk. Eredetük szerint lehetnek természetesek, félszinteti-

III. táblázat

Önemulgeáló rendszerek fontosabb segédanyagai

Anyag	HLB-érték	Tulajdonságok
Olívaolaj	-	Természetes olaj, 85%> telítetlen zsírsav aránnyal [41]
Szezámolaj	-	Természetes olaj, 80%> telítetlen zsírsav arány, allergizálhat, [42]
Glicerín-monooleát (Peceol®)	3	félszintetikus, hosszú szénláncú származék, lipofil hatóanyagok kiváló oldószere, [43,44]
Kaprilsav trigliceridek (Labrafac® Lipophile WL 1349)	2	félszintetikus származék, közepes szénláncú triglicerid, parenterálisan is alkalmazható [45]
Polioxilezett ricinusolaj 35:1 (Cremophor® EL)	12	nemionos emulgens, vízzeloldható, félszilárd [46]
Polioxilezett ricinusolaj 40:1 (Cremophor® RH 40)	15	nemionos emulgens, íz-, és szagmentes, orális készítmények esetén előnyös [47]
Makrogol-glicerín-oleát (Labrafil® M 1944 CS)	10	nemionos emulgens, vízben jól diszpergálódik, egyik legjobban tolerált felületaktív anyag [48]
Polioxtilén(20)-szorbitán-monooleát (Tween 80)	15	nemionos emulgens, gastroirritatív-potenciál [49]
Dietilén-glikol-monoetil-éter (Transcutol® HP)	-	hidrofil koemulgens, vízzel kiválóan elegyedek, szinergista effektus jellemző az emulgenssel [50]
polietilén-glikol 400	-	színtelen, viszkozus folyadék, alacsony toxicitás [51]

kusak, szintetikusak. Szerkezetüket tekintve trigliceridek vagy kevert gliceridek (mono-, di-, és trigliceridek keveréke) közepes és/vagy hosszú szénláncú zsírsavakkal, melyek telítettek és egyszerűen vagy többszörösen telítetlenek lehetnek [27].

A természetes olajok változatos szénlánc-hosszú és telítettségű trigliceridek keverékei, leggyakrabban használt a szezámolaj, napraforgóolaj, olívaolaj, mogyoróolaj, kókuszolaj, pálmaolaj. Olvadáspontjuk a szénlánc hosszának valamint telítettségének növekedésével növekszik, az oxidációra való hajlamuk pedig csökken [24]. Számos olaj áll rendelkezésre tisztított állapotban SEDDS formulálásához. Előnyös tulajdonságaik közé tartozik, hogy a GIT-ben található enzimek révén tökéletesen lebomlanak, epesavak közvetítésével felszívódnak. Alapvetően biztonságosnak tekintjük őket [28]. Hátrányaik közé tartozik, hogy általában kevesebb hatóanyagot képesek oldatban tartani félszintetikus társaikhoz képest, valamint az önemulgeálódás is nehezebben megy végbe [29].

Természetes olajok részleges hidrolízisével, kémiai módosításával félszintetikus olajokat, emulgenseket, segédemulgenseket állíthatunk elő. Ezek a segédanyagok lágy és kemény zselatinkapszulába probléma nélkül tölthetők, szobahőmérsékleten folyadék vagy félszilárd állapotban kerülnek felhasználásra [30].

Félszintetikus olajok a parciális gliceridek, melyeket trigliceridből állítanak elő transzészterezés útján alkáli katalízis és melegítés mellett glicerinnel segítségével. Parciális gliceridek nyerhetők a fenti reakción kívül a glicerinnel közvetlen észterezésével megfelelő zsírsavakkal [24]. A kémiai módosításon átesett parciális gliceridek a természetes olajokhoz viszonyítva hidrofílebb karakterrel jellemezhetők, eredményesebben képesek a vízben rosszul oldódó hatóanyagot szolubilizálni [31]. Nagyszámú képviselője van a félszintetikus olajoknak a piacon: glicerinnel-monokaprilokaprát (Capmul® MCM); glicerinnel-monosztearát (Geleol®, Imwitor® 191, Cutina® GMS®, Tegin™); glicerinnel-disztearát (Precirol® ATO 5); glicerinnel-monooleát (Peceol®); glicerinnel-monolinolát (Maisine® 35-1); glicerinnel-dibehenát (Compritol® 888 ATO).

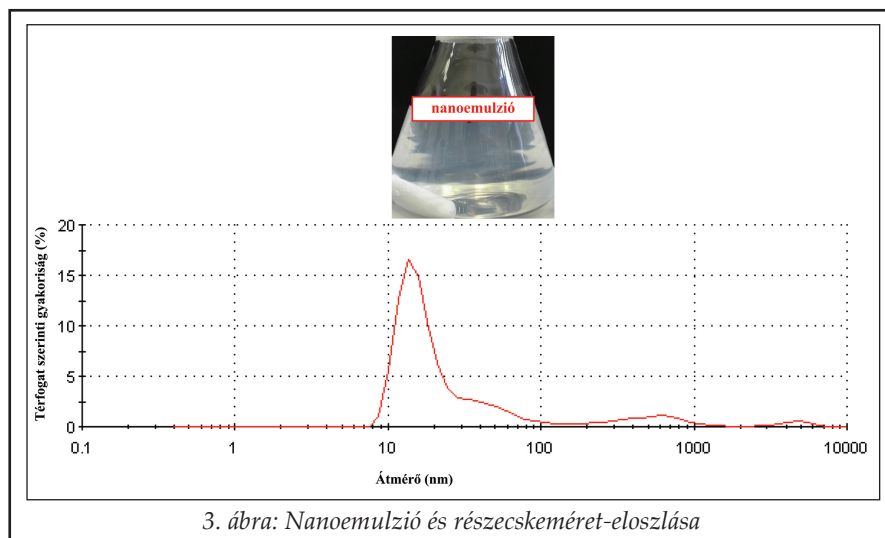
Több kutatócsoport is vizsgálta az egyes olajok szerkezete és a hatóanyag oldhatósága valamint biohasznosíthatósága közötti összefüggéseket. Grove és munkatársai egy D3 vitamin analóg molekula, a seocalcitol viselkedését tanulmányozták közepes (MCT) vagy hosszú (LCT) szénláncú trigliceridet tartalmazó mikroemulziókban. Emulgensek mindkét esetben Cremophor® RH40-et,

koemulgeátornak Transcutol® HP-t választottak azonos tömegarányok mellett. Az abszorpció és biohasznosíthatóság tekintetében szignifikáns különbséget nem tapasztaltak a MCT és LCT tartalmú mikroemulziók között. Megállapították, hogy MCT esetén az önemulgeálódáshoz szükséges idő rövidebb volt, valamint a terner fázisdiagramok összehasonlítása során nagyobb volt MCT esetén az önmikroemulgeálódó tartomány [32]. Porter és munkatársai az alábbi három danazol tartalmú lipid formulációt vizsgálták: LCT-oldat, LCT-SMEDDS és MCT-SMEDDS. Az oldatot illetve a prekonceptrátumokat mikronizált danazzal szemben hasonlították össze kiéhezett beagle kutyákban. Az LCT-oldat és LCT-SMEDDS szignifikánsan növelte a biohasznosíthatóságot, míg az MCT-SMEDDS minimális növekedést produkált. Az in vivo eredményeket alátámasztja, hogy in vitro az MCT-SMEDDS formuláció szignifikáns hatóanyag-kiválást mutatott, míg az LCT formulációk esetében hatóanyag-kiválást egyáltalán nem tapasztaltak [33]. Egy nemzetközi kutatócsoport ugyancsak az LCT típusú formulációk előnyeit fedte fel az MCT tartalmú formulációkkal szemben. In vitro modellezték a különböző formulációk emészthetőségét a felszabaduló zsírsavak visszatitralásával, valamint vizsgálták a kiváló hatóanyag (danazol) mennyiségét. Azt találták, hogy a MCT tartalmú formulációk nagyon gyorsan elveszítették szolubilizációs kapacitásukat, míg az LCT tartalmúak esetén elhanyagolható mennyiségű hatóanyag-kiválást mértek. Megjegyzik, hogy kapcsolat van az egyes lipidek emészthetősége valamint a szolubilizáló-képesség között, de a pontos jellemzéshez további vizsgálatok szükségesek [34].

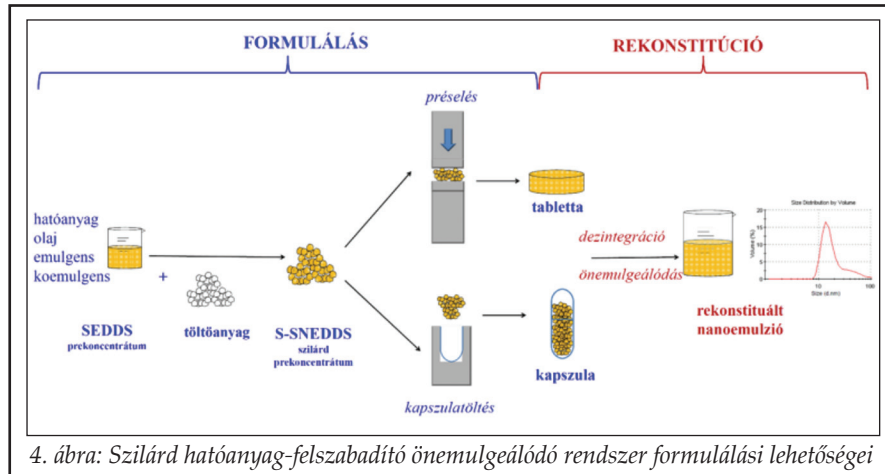
A bemutatott vizsgálatok tükrében látható, hogy nem egyértelmű az MCT és LCT alapú formulációk hatása a vízben rosszul oldódó hatóanyagok biohasznosíthatóságát és szolubilizációs kapacitását tekintve. Emellett meghatározó szerepet kap a hatóanyag, az alkalmazott segédanyag, illetve a hatóanyag-segédanyag kölcsönhatás is.

Emulgensek

Az önemulgeálódó gyógyszerhordozó rendszereknek nélkülözhetetlen építőkövei az emulgensek. Növelik a lipidnek az intesztinális membránhoz való affinitását, valamint képesek fokozni a biológiai membránok permeabilitását [35]. Hidrofób láncok között a lipofil tulajdonságú hatóanyagok oldódhatnak. SMEDDS/SNEDDS formulálá-



3. ábra: Nanoemulzió és részecskeméret-eloszlása



4. ábra: Szilárd hatóanyag-felszabadító önemulgeálódó rendszer formulálási lehetőségei

nemionos felületaktív anyag: Makrogol-glicerín-ricinoleát (Cremophor® EL), Makrogol-glicerín-oleát (Labrafil® M 1944 CS), Kaprilokaproil makrogol-8-glicerid (Labrasol®), Propilén-glikol monokaprilát (Capryol® 90).

Koemulgeátorok, koszolvensek

A koemulgeátorok segítik az önemulgeálódás folyamatát, csökkentik a határfelületi-feszültséget és növelik a határfelület flexibilitását [52]. Nagy mennyiségű hatóanyagot képesek tartósan oldatban tartani. Általában 20-50 m/m%-ban alkalmazzuk őket SEDDS formulációkban [53]. A segédemulgens kiválasztása alapvetően két tényező függvénye: milyen mértékben képesek oldani a hatóanyagot és az adott olaj:emulgens:segédemulgens összetételben a koemulgeátor mennyiben járul hozzá az önemulgeálás fokozásához. Gyakrabban alkalmazott segédemulgens a dietilén-glikol-monoetil-

éter (Transcutol® HP), polietilén-glikol (PEG 400), és etil-alkohol.

Formulálási lehetőségek

A 3. ábra napraforgó olajból készült önemulgeálódó nanoemulzió makroszkópos megjelenését és Malvern Zetasizer készülékkel meghatározott cseppméret-eloszlását szemlélteti. Az alkalmazhatóság szempontjából ígéretes, hogy az önemulgeálódó rendszer szilárd hordozóra felvihető, és tableta vagy kapszula adagolási formában is előállítható (4. ábra). A gyógyszerformából a nanoemulzió a felhasználás során, rekonstitúció révén képződik újra.

Következtetések

Figyelembe véve a rossz vízoldhatósággal rendelkező hatóanyagok jelentős számát, a lipid alapú készítmények, illetve az önemulgeáló hatóanyag-felszabadító rendszerek számos előnnyel rendel-

sához 30-70 m/m% emulgens szükséges, így hosszú távon stabil, 200 nm alatti, szűk cseppméret-eloszlással jellemezhető kolloid diszperz rendszer képezhető [36]. Önemulgeálódás szempontjából a HLB>12 értékű, nemionos emulgens preferáltak. A nemionos emulgens klinikai előnye az ionos felületaktív anyagokkal szemben, hogy a relatív toxicitásuk alacsonyabb, jobb tolerálhatósággal rendelkeznek [37]. A nemionos emulgens jellemzői, hogy hidrophil csoportjai nem rendelkeznek töltéssel, vízoldhatóak, amit a nagy polaritással rendelkező hidrophil és polioxetilén csoportjainak köszönhetik [38]. Több kutatás is igazolta, hogy a SEDDS formulációkban alkalmazott emulgens tulajonságú komponensek képesek gátolni a P-glikoprotein mediálta hatóanyag effluxot [39]. Ugyancsak figyelemfelkeltő eredmény, hogy az intesztinális sejtekben található fázis I. metabolizációban szerepet játszó CYP450 enzimrendszer aktivitása is szignifikánsan csökkenthető nemionos tenzidek segítségével [40]. SEDDS formulációk esetén néhány gyakran alkalmazott

keznek és ígéretesnek mutatkoznak a hatóanyag szervezetbe juttatása, illetve a terápiás hatékonyság javítása céljából.

IRODALOM

- Chatterjee B., Hamed A., Ahmed A., Mandal UK, Sengupta P.: *Drug Deliv.* 23, 3639–3652 (2016)
- S. Gupta, R. Kesarla, A. Omri.: *ISRN Pharmaceutics.* 1-16 (2016)
- Hauss DJ.: Informa Healthcare. USA, Inc. (2007)
- Pouton CW.: *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 29(3-4) 278–287 (2006).
- Brown D.: *Curr Opin Drug Discov Devel.* 4, 414-8. (2006).
- Carrier RL., Miller LA., Ahmed I.: *J Control Release.* 123(2), 78-99 (2007).
- Sareen S., Mathew G., Joseph L.: *Int J Pharm Investig.* 2(1), 12–17 (2012).
- Ekambaram P., Sathali A., Priyanka A.: *Sci. Revs. Chem. Commun.* 2(1), 80-102 (2012).
- Chen H., Khemtong C., Yang X., Chang X., Gao J.: *Drug Discovery Today.* 16 (7-8), 354–360 (2015).
- Feeney OM., Crum MF., McEvoy CL., Trevaskis NL., Williams HD., Pouton CW., Charman WN., Bergström CAS., Porter CJH.: *Adv Drug Deliv Rev.* 101, 167-94 (2016).
- Porter CJH., Pouton CW., Cuine JF, Charman NC.: *Advanced Drug Delivery Reviews.* 6(17), 673–691 (2008).
- Pouton CW.: *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 11(2), 93–98 (2000).
- Niczinger N., Hajdú M., Budai L., Dredán J., Antal I.: *Acta Pharm. Hung.* 81, 151-164 (2011).
- Strickley RG.: *Pharm. Res.* 21, 201–230 (2004).
- Anton N., Vandamme T.: *Pharmaceutical Research.* 28 (5), 978–985 (2011).
- McClements DJ., Rao J.: *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 51, 285–330 (2011).
- McClements DJ.: *Soft Matter.* 8, 1719-1729 (2012).
- Kralova, I., Sjoblom J.: *Journal of Dispersion Science and Technology.* 30 (9), 1363–1383 (2009).
- Anton N., Vandamme T.: *Int J Pharm.* 377, 142–7. (2009).
- Anton N., Benoit J, Saulnier P.: *J Control Release.* 128, 185–99 (2008).
- Wooster TJ., Golding M., Sanguansri P. *Langmuir.* 24(22), 12758-65. (2008).
- Jonsson B., Lindman B., Holmberg K., Kronberg B.: *Surfactants & Polymers in Aqueous Solutions*, John Wiley & Sons, Chichester, U.K., 1998. 139-154.
- Monzer F.: CRC Press, USA, 2008, 316-342.
- Rahman MA., Hussain A., Hussain MS., Mirza MA., Iqbal Z.: *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 1–19, (2012).
- Cerpnjak K., Zvonar A., Gašperlin M., Vrečer F.: *Acta Pharm.* 63, 427–445 (2013).
- Kalepu S., Manthina M., Padavala V.: *Acta Pharmaceutica Sinica B* 3 (6), 361–372 (2013).
- Stuchlík M., Zák S.: *Biomed. Pap.* 145, 17– 26 (2001).
- Mason TG., Wilking JN., Meleson K., Chang CB., Graves SM.: *J. Phys.: Condens. Matter* 18, 635–666 (2006).
- Wadhwa J., Nair A., Kumria R.: *Acta Poloniae Pharmaceutica and Drug Research*, 69(2), 179-191 (2012).
- Gershanik T., Benita S.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 179–188 (2000).
- Zhang L., Zhang I., Zhang M., Pang Y., Li Z., Zhao A., Feng J.: *Drug Deliv.* 22(4), 475–486 (2015).
- Grove M., Mullertz A., Nielsen JL., Pedersen G.P.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 28, 233–234 (2006).
- Porter CJH., Kaukonen AM., Boyd BJ. Edwards GA., Charman WN.: *Pharm Res.* 21(8), 1405-12 (2004).
- Williams HD., Sassene P., Kleberg K., Bakala-N’Goma JC., Calderone M., Jannin V., Igonin A., Partheil A., Marchaud D., Jule E., Vertommen J., Maio M., Blundell R., Benameur H., Carrière F., Müllertz A., Porter CJ., Pouton CW.: *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 101 (9), 1-31 (2012).
- Singh B., Bandopadhyay S., Kapil R., Singh R., Katore O.: *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems.* 26(5), 427-521 (2009).
- Kim HJ., Yoon KA., Hahn M., Park ES., Chi SC.: *Drug Dev Ind Pharm.* 26, 523–9. (2000).
- Mahapatra AK., Murthy PN., Swadeep B., Swain RJ.: *International Journal of PharmTech Research* 6 (2), 546-568 (2014).
- URL: <http://www.nanoparticles.org/pdf/Salager-E300A.pdf>
- Dintaman JM., Silverman JA.: *Pharm Res.* 16, 1550–6. (1999).
- Chervinsky DS., Brecher ML., Hoelcle MJ.: *Anticancer Res.* 13, 93–6 (1993).
- Balata GF.: *Drug Des Devel Ther.* 5(10), 117-28 (2016).
- Memvanga PB., Pr  at V.: *Eur J Pharm Biopharm.* 82(1), 112-9 (2012).
- Sachs-Barrable K., Thamboo A., Lee SD., Wasan KM.: *J. Pharm. Pharm. Sci.* 10(3), 319-331 (2007).
- Wasan EK., Bartlett K., Gershkovich P., Sivak O., Banno B., Wong Z., Gagnon J., Gates B., Leon CG., Wasan KM.: *Int. J. Pharm.* 372(1-2), 76-84 (2009).
- Zhang P., Liu Y., Feng N., Xu J.: *Int. J. Pharm.* 355(1-2), 269-276 (2008).
- Zupan  i   O., Gri  fing  r JA., Rohrer J., Pereira de Sousa I., Danninger L., Partenhauser A., S  ndermann NE., Lafleur F., Bernkop-Schn  r  ch A.: *Eur J Pharm Biopharm.* 109, 113-121 (2016).
- Vithlani S., Sarraf S., Chaw CS.: *Drug Dev Ind Pharm.* 38(10), 1188-94 (2012).
- Balakrishnan P., Lee BJ., Oh DH., Kim JO., Hong MJ., Jee JP., Kim JA., Yoo BK., Woo JS., Yong CS., Choi HG.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 72(3), 539-545 (2009).
- Rashid R., Kim DW., Yousaf AM., Mustapha O., Fakhar Ud Din., Park JH., Yong CS., Oh YK., Youn YS., Kim JO., Choi HG.: *Int J Nanomedicine* 10, 6147–6159 (2015).
- Rao SV., Shao J.: *Int. J. Pharm.* 36(281-2), 2-9 (2008).
- Bhattacharyya A., Bajpai M.: *Curr Drug Deliv.* 10(5), 542-7 (2013).
- Lawrence MJ., Rees GD.: *Adv Drug Deliv Rev*, 45, 89–121 (2000).
- Agubata CO., Nzekwe IT., Obitte NC., Ugwu CE., Atama AA., Onunkwo GC.: *J Drug Discov Develop and Deliv.* 1(1), 1-7 (2014).